



Revisión

Futuras terapias biológicas en el asma



Santiago Quirce*, Irina Bobolea, Javier Domínguez-Ortega y Pilar Barranco

Servicio de Alergología, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2013

Aceptado el 4 de febrero de 2014

On-line el 29 de marzo de 2014

Palabras clave:

Asma
Tratamiento
Agentes biológicos
Anticuerpos monoclonales

Keywords:

Asthma
Therapy
Biological agents
Monoclonal antibodies

R E S U M E N

Un porcentaje elevado de pacientes con asma no está controlado, incluso a pesar de seguir un tratamiento adecuado. Esto indica que son necesarios tratamientos alternativos que sean eficaces, seguros y selectivos para los fenotipos de asma descritos, especialmente en pacientes con asma grave no controlada. De los nuevos tratamientos en desarrollo para el asma, las opciones más prometedoras son las terapias biológicas, en particular los anticuerpos monoclonales frente a dianas selectivas.

Es importante tener en cuenta que los diferentes fármacos, pero especialmente los nuevos tratamientos biológicos, actúan sobre vías patogénicas muy específicas, y por lo tanto cada vez va a ser más importante determinar el perfil individual de alteraciones fisiopatológicas predominante en cada paciente para prescribir el tratamiento más adecuado en cada caso. El tratamiento del asma grave alérgica con un anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) ha mostrado ser eficaz en un número elevado de pacientes, y nuevos anticuerpos anti-IgE con mejores propiedades farmacodinámicas están siendo investigados.

Entre las terapias en desarrollo, los medicamentos biológicos dirigidos a bloquear ciertas citoquinas proinflamatorias, como IL-5 (mepolizumab) e IL-13 (lebrikizumab), son los que tienen más visos de ser utilizados clínicamente. Tal vez el bloqueo de más de una vía de citoquinas (como IL-4 e IL-13 con dulipumab) pueda ofrecer una mayor eficacia del tratamiento, junto con una seguridad aceptable.

La estratificación de asma en función de los mecanismos patogénicos predominantes en cada paciente (fenoendotipos) está abriendo paso, de forma lenta pero probablemente irreversible, a la medicina personalizada para el asma, y se está convirtiendo en un factor clave en el desarrollo de fármacos para este complejo síndrome respiratorio.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Future Biologic Therapies in Asthma

A B S T R A C T

Despite the administration of appropriate treatment, a high number of patients with asthma remain uncontrolled. This suggests the need for alternative treatments that are effective, safe and selective for the established asthma phenotypes, especially in patients with uncontrolled severe asthma. The most promising options among the new asthma treatments in development are biological therapies, particularly those monoclonal antibodies directed at selective targets.

It should be noted that the different drugs, and especially the new biologics, act on very specific pathogenic pathways. Therefore, determination of the individual profile of predominant pathophysiological alterations of each patient will be increasingly important for prescribing the most appropriate treatment in each case. The treatment of severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) has been shown to be effective in a large number of patients, and new anti-IgE antibodies with improved pharmacodynamic properties are being investigated.

Among developing therapies, biologics designed to block certain pro-inflammatory cytokines, such as IL-5 (mepolizumab) and IL-13 (lebrikizumab), have a greater chance of being used in the clinic. Perhaps blocking more than one cytokine pathway (such as IL-4 and IL-13 with dulipumab) might confer increased efficacy of treatment, along with acceptable safety.

Stratification of asthma based on the predominant pathogenic mechanisms of each patient (phenoendotypes) is slowly, but probably irreversibly, emerging as a tailored medical approach to asthma, and is becoming a key factor in the development of drugs for this complex respiratory syndrome.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santiago.quirce@salud.madrid.org (S. Quirce).

Introducción

Los fármacos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento del asma reducen la inflamación de las vías respiratorias y alivian el broncoespasmo, pero no ofrecen una cura, por lo que los síntomas reaparecen al interrumpir el tratamiento. Las guías internacionales¹ y nacionales² para el manejo del asma destacan la importancia de un tratamiento efectivo para alcanzar y mantener el control. A pesar de la existencia de tratamientos eficaces y ampliamente disponibles, así como de directrices uniformes de manejo^{1,2}, lograr el control del asma sigue siendo un reto permanente para muchos pacientes. Estudios recientes muestran que más del 50% de los pacientes con asma no están controlados^{3,4}, incluso aunque sigan tratamiento de mantenimiento con una combinación de corticosteroide inhalado (CI) más un agonista beta-2 de acción prolongada (LABA) de forma regular⁵.

Estos datos indican que son necesarios tratamientos alternativos, especialmente para pacientes con asma grave no controlada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los diferentes fármacos, especialmente las terapias biológicas, actúan sobre vías patogénicas específicas, y por lo tanto debería determinarse el perfil individual de alteraciones fisiopatológicas predominante en cada paciente para prescribir el tratamiento más adecuado en cada caso⁶.

El enfoque actual y futuro para el manejo del asma debe incluir la estratificación de los pacientes según los fenotipos recientemente descritos (clínicos, inflamatorios, moleculares)⁷ y endotipos (asma alérgica, asma con hipersensibilidad a aspirina, asma eosinofílica de inicio tardío, etc.)⁸, que pueden agruparse en «fenoendotipos». Además, en la última década se han realizado notables esfuerzos para identificar las características del asma grave que la diferencian del asma leve o moderada, preparando el terreno para el desarrollo de nuevas terapias selectivas.

Las opciones más prometedoras de los nuevos tratamientos para el asma están representadas por las terapias biológicas, en particular los anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a dianas selectivas⁹. A continuación se repasan los tratamientos biológicos que se encuentran en una fase de desarrollo más avanzada (tabla 1), algunos de ellos, como los nuevos AcMo anti-IgE, anti-IL-5 y anti-IL-13, con posibilidades de llegar a la clínica en los próximos años.

Nuevos anticuerpos monoclonales anti-IgE

La interacción proteína-proteína entre la IgE y su receptor de alta afinidad (FcεRI) es un componente clave de la respuesta alérgica. En la actualidad el omalizumab es el único AcMo aprobado para el tratamiento del asma. Los estudios clínicos realizados con omalizumab han permitido conocer aún mejor el papel que desempeña la IgE en el asma alérgica. Además, es importante tener en cuenta ciertas entidades en las que, aunque la etiología alérgica no está bien establecida, la IgE puede tener también alguna función, como la poliposis nasal o el asma no alérgica. La poliposis nasal se puede presentar en el asma con o sin atopía concomitante, pero particularmente se asocia al asma no alérgica con hipersensibilidad a la aspirina, siendo una de las comorbilidades más frecuentes en pacientes con asma grave. La mayoría de los estudios sobre la patogénesis de la poliposis nasal muestran proliferación inflamatoria de eosinófilos y elevación de la IgE local, así como un número elevado de mastocitos desgranulados. El omalizumab ha mostrado eficacia clínica en el tratamiento de la poliposis en pacientes con asma, sugiriendo que la producción local de IgE en la vía respiratoria puede tener relevancia en estos pacientes^{10,11}.

En el asma no alérgica el proceso inflamatorio bronquial, aunque aún no completamente dilucidado, es muy similar al del asma alérgica, con aumento de linfocitos Th2, activación de mastocitos e

Tabla 1

Tratamientos biológicos para el asma en fase de desarrollo

Nuevos anticuerpos monoclonales anti-IgE
<i>Quilizumab (MEMP1972A)</i> 8D6
Tratamientos biológicos anti-IL-5
<i>Anticuerpos monoclonales anti-IL-5</i>
Mepolizumab (frente a IL-5)
Reslizumab (frente a IL-5)
Benralizumab (frente a IL-5Rα)
<i>TPI-ASM8 (oligonucleótidos antisentido contra IL-5Rβc y receptor CCR3)</i>
Antagonistas IL-4/IL-13
<i>Pascalizumab (AcMo frente a IL-4)</i>
<i>Altrakcept (IL-4R soluble humano recombinante)</i>
<i>Pitrakinra (muteína de IL-4)</i>
<i>Anticuerpos monoclonales anti-IL-13</i>
Lebrikizumab
Anrukizumab
Tralokinumab
<i>Dulipumab (AcMo anti-IL-4Rα)</i>
Anticuerpos monoclonales anti-IL-9
<i>MEDI-528</i>
Tratamientos anti-TNF-α
<i>Etanercept (proteína de fusión TNFR2/p75 y Fc IgG1 humana)</i>
<i>Anticuerpos monoclonales anti-TNF-α</i>
Infliximab
Adalimumab
Golimumab
Anticuerpos monoclonales contra células T
<i>Daclizumab (frente a cadena α del receptor de la IL-2)</i>
<i>Keliximab (frente a CD4)</i>
<i>Oxelumab (bloqueo OX40 ligando)</i>
<i>KB003 (frente al GM-CSF)</i>

AcMo: anticuerpo monoclonal; GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; IL: interleucina; TNF-α: factor de necrosis tumoral α.

infiltración de eosinófilos. La falta de alternativas terapéuticas para estos pacientes lleva en ocasiones a prescribir omalizumab como «uso compasivo». Dos estudios preliminares^{12,13} han mostrado la eficacia del tratamiento con omalizumab en pacientes con asma no alérgica.

Se están desarrollando nuevas moléculas anti-IgE que probablemente superen a la actual y que se resumen a continuación. Un nuevo AcMo anti-IgE humana (8D6) posee un conjunto único de especificidades de unión. Este AcMo se une a un epítipo conformacional en el dominio CH3 de la IgE humana y puede competir con omalizumab para la unión a la IgE¹⁴. El 8D6, al igual que el omalizumab, no se une a la IgE ya fijada al receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI) en los basófilos y mastocitos, pero a diferencia del omalizumab, puede unirse a la IgE ya fijada a los receptores de baja afinidad (FcεRII o CD23)¹⁴. Dado que investigaciones previas han demostrado que el AcMo anti-CD23 puede inhibir la síntesis de IgE en cultivos de linfocitos in vitro y disminuir la producción de IgE, 8D6 podría ofrecer mecanismos farmacológicos adicionales a los que tiene el omalizumab para la neutralización de la IgE.

Quilizumab (MEMP1972A, Genentech/Roche), otro AcMo anti-IgE, está siendo estudiado en la actualidad en un ensayo clínico en fase IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de 3 dosis distintas (150, 300 y 450 mg, por vía subcutánea) en adultos con asma alérgica no controlada con CI y un segundo fármaco de mantenimiento (NCT01582503).

La inhibición de la interacción entre la IgE y el receptor FcεRI con moléculas pequeñas es una estrategia atractiva para la intervención terapéutica en las enfermedades alérgicas. Están en desarrollo péptidos cíclicos y proteínas pequeñas que interfieren en este sistema IgE-FcεRI y que por tanto podrían resultar eficaces en el tratamiento de las enfermedades alérgicas¹⁵.

Terapias biológicas anti-IL-5

La interleucina (IL)-5 es una citoquina hematopoyética producida por diversas células como linfocitos Th2, eosinófilos, basófilos, mastocitos y células T *natural killer*, y es la principal citoquina moduladora de los eosinófilos¹⁶. La IL-5 promueve la quimiotaxis, la activación y la desgranulación de los eosinófilos, además de disminuir su apoptosis y prolongar su supervivencia. El receptor de la IL-5 (IL-5R) se expresa tanto en basófilos como en eosinófilos, y está compuesto por 2 subunidades: una subunidad- α (IL-5R α), específica para IL-5, y una subunidad- β c (IL-5R β c) que es responsable de la señal de transducción y está compartida con las subunidades del receptor α específicas de los receptores de IL-3 y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)¹⁶.

Se han desarrollado 2 AcMo para neutralizar la IL-5, el mepolizumab y el reslizumab, y otro AcMo, el benralizumab, para bloquear IL-5R α ¹⁷, que siguen siendo evaluados.

Mepolizumab

El mepolizumab es un AcMo IgG1 anti-IL-5 completamente humanizado que se une a la IL-5 libre con alta afinidad y especificidad para prevenir que esta IL se una a la cadena α del receptor de la IL-5 en la superficie de los eosinófilos.

Fue el primer antagonista de IL-5 usado en ensayos aleatorizados controlados en pacientes con asma leve^{18,19} y asma persistente moderada no controlada²⁰. Se observó una reducción del número de eosinófilos, tanto en esputo como en sangre periférica^{18,19}, en biopsias bronquiales y en médula ósea¹⁹, pero no se observó ningún efecto sobre la hiperrespuesta bronquial (HRB)^{18,19}, la respuesta asmática tardía¹⁸, la función pulmonar^{19,20}, los síntomas ni el uso de la medicación de rescate²⁰. Sí se observó una reducción, aunque sin significación estadística, en el porcentaje de exacerbaciones²⁰.

Estos estudios fueron criticados porque los pacientes no se seleccionaron por la presencia de inflamación eosinofílica en la vía aérea y no se evaluó el número de exacerbaciones como variable principal de respuesta al tratamiento, que está directa y causalmente relacionada con la inflamación eosinofílica de la vía aérea¹⁶. Posteriormente se realizaron 2 nuevos ensayos en pacientes con asma persistente grave refractaria con exacerbaciones recurrentes y que tenían inflamación eosinofílica bronquial^{21,22}. En ambos ensayos se observó una reducción muy significativa del número de exacerbaciones, así como de la dosis de corticosteroides orales en los pacientes tratados comparado con el grupo placebo, junto con una mejoría significativa en el cuestionario de control del asma (ACQ). Esta respuesta clínica se acompañó de una reducción significativa del número de eosinófilos en sangre y en esputo. No se afectó el grado de HRB a la metacolina y hubo una escasa²¹ o nula²² mejoría en el FEV₁.

Recientemente se ha realizado un estudio multicéntrico en fase IIb (GlaxoSmithKline) para determinar la dosis óptima de mepolizumab y confirmar su eficacia y su seguridad en pacientes con asma grave eosinofílica (estudio DREAM)²³. Un total de 621 pacientes fueron aleatorizados asignándoles placebo o una de las 3 dosis diferentes de mepolizumab (75, 250 o 750 mg) en grupos paralelos y durante un año. El mepolizumab redujo el número de exacerbaciones graves alrededor de un 50% en todos los grupos tratados con mepolizumab comparado con el placebo, independientemente de la dosis, sin observarse un efecto dosis-respuesta. El número de eosinófilos en sangre y en esputo también se vio reducido, observándose el efecto dosis-respuesta en el recuento de eosinófilos en el esputo. No hubo cambios en los síntomas de asma, calidad de vida, FeNO ni función pulmonar. El fármaco fue seguro y eficaz. Un análisis multivariante estableció que solo el grado de eosinofilia sanguínea y el número de exacerbaciones en los 12 meses previos al ensayo se asociaron con la respuesta al mepolizumab.

Finalmente, un metaanálisis realizado con los ensayos clínicos publicados con mepolizumab y que incluían un total de 1.131 pacientes confirmó que en pacientes con asma eosinofílica el mepolizumab reducía el número de exacerbaciones y mejoraba la calidad de vida relacionada con el asma²⁴.

Reslizumab

El reslizumab, una IgG2 humanizada, es otro inhibidor de la IL-5 que, al igual que el mepolizumab, se administra por vía intravenosa, pero ha sido menos estudiado. En el único ensayo clínico publicado realizado en pacientes con asma eosinofílica mal controlada, los pacientes tratados con reslizumab mostraron una mejoría significativa en el FEV₁, y los pacientes con poliposis concomitante tenían un mayor control del asma comparado con el grupo placebo²⁵.

Benralizumab

Es un AcMo IgG1 humanizado, dirigido contra IL-5R α y que atenúa la eosinofilia a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. El benralizumab ha mostrado una seguridad y una tolerabilidad aceptables en un ensayo de fase I, de rango de dosis ascendente en administración intravenosa, así como una pronunciada disminución en los recuentos de eosinófilos circulantes, alcanzando un máximo a las 24 h y una duración de hasta 8 a 12 semanas²⁶.

En un reciente estudio fase I multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, 13 pacientes fueron aleatorizados para recibir una única dosis intravenosa de placebo o 1 mg/kg de benralizumab, y 14 pacientes se aleatorizaron recibiendo una dosis subcutánea mensual de placebo, 100 o 200 mg de benralizumab durante 3 meses. Las conclusiones del estudio fueron que tanto la dosis única intravenosa como las dosis múltiples subcutáneas de benralizumab redujeron el porcentaje de eosinófilos en la mucosa/submucosa de la vía aérea y en el esputo, y suprimieron los eosinófilos en la médula ósea y la sangre periférica²⁷.

El perfil de seguridad de este estudio avala su desarrollo, pero se necesitan estudios adicionales para evaluar el beneficio clínico en pacientes asmáticos.

Otros tratamientos biológicos anti-IL-5

TPI-ASM8 es un nuevo tratamiento con acción anti-IL-5. Se compone de 2 oligonucleótidos antisentido dirigidos contra IL-5R β c y el receptor de quimiocina CCR3 que es expresado por diferentes leucocitos, incluyendo eosinófilos, basófilos y linfocitos Th1 y Th2²⁸.

En pacientes con asma alérgica el TPI-ASM8 redujo la inflamación eosinofílica tras la provocación con alérgeno²⁹, así como el recuento de progenitores de eosinófilos en esputo³⁰, y se ha mostrado seguro y bien tolerado a diferentes dosis³¹.

El benralizumab, al inhibir la parte común del IL-5R, bloquearía la señal de transducción tanto de la IL-5 como de la IL-3 y del GM-CSF, y el TPI-ASM8, al inhibir un rango más amplio de células inflamatorias, podría teóricamente tener un mayor impacto inmunario que los AcMo anti-IL-5 en el tratamiento del asma, aunque esto está aún por confirmar.

Por último, un ARN pequeño de interferencia (siRNA), una clase de ARN bicatenario que interfiere con la expresión de genes específicos, se ha empleado en modelos animales para inhibir la IL-5, pero todavía no se ha desarrollado ningún estudio clínico³².

Tratamientos contra IL-4 e IL-13

La IL-4 y la IL-13 constituyen una importante diana terapéutica en el asma, ya que tienen un papel muy relevante en las

respuestas de los linfocitos Th2 y en el cambio de isotipo de los linfocitos B para la síntesis de IgE, además de intervenir en la selección de mastocitos. Dadas las diversas acciones que esta vía patogénica tiene en el asma, la fuerte evidencia de su implicación en estudios genéticos y los convincentes datos de su implicación en estudios animales, se ha desarrollado una amplia gama de agentes biológicos dirigidos a estas dianas, incluyendo AcMo anti-IL-13, anti-IL-4R α , anti-IL-13R α 1, proteína de fusión IL-4R α /IL-13R α 1, vacunas IL-4/IL-13, oligonucleótidos antisentido contra IL-4R α , y la IL-4 muteína doble³³. Sin embargo, aunque muchos de estos fármacos están en desarrollo, solo unos pocos han sido evaluados hasta ahora en pacientes asmáticos.

Anticuerpos monoclonales contra IL-4

El anticuerpo anti-IL-4 pascolizumab (Biopharma), aunque resultó seguro y eficaz en primates no humanos³⁴, no mostró ningún beneficio clínico en un ensayo clínico de 6 meses en pacientes con asma no controlada y que no habían recibido tratamiento con corticosteroides³⁵.

IL-4R humano soluble

El IL-4R soluble (IL-4Rs) es una forma secretada natural de IL-4R que contiene la porción extracelular de la cadena IL-4R α , por la que se une a la IL-4 y neutraliza su acción. Se ha probado un IL-4Rs humano recombinante (altrakinecept) inhalado, diseñado para bloquear la interacción entre la IL-4 y sus receptores celulares, en ensayos fase I/II. En pacientes con asma persistente moderada, la administración de altrakinecept mediante nebulización inicialmente demostró inhibir el aumento de los síntomas del asma y las reducciones en FEV₁, y permitió disminuir las dosis de CI^{36,37}. Sin embargo, un estudio posterior fase II en asma persistente moderada no confirmó su eficacia³⁸, lo que puede ser debido a la biodegradación y a la falta de biodisponibilidad en las vías respiratorias.

Anticuerpos monoclonales contra IL-13

Varios AcMo anti-IL-13 han entrado en ensayos clínicos humanos, incluyendo IMA-026, IMA-638 (anrukinzumab), QAX576, 354-CAT (tralokinumab) y MILR 1444A (lebrizumab).

El anrukinzumab se ha probado en pacientes con asma alérgica leve en estudios que incluyen provocación bronquial con alérgenos, observándose una pequeña pero significativa reducción en las respuestas asmáticas inmediata y tardía a los 14 pero no a los 35 días tras su administración³⁹. En un estudio de 12 semanas de duración en pacientes con asma persistente no controlada, el anrukinzumab no mostró ninguna eficacia⁴⁰, por lo que no ha continuado su desarrollo para el tratamiento del asma.

Corren et al.⁴¹ han estudiado los efectos del lebrizumab en 219 pacientes adultos con asma persistente moderada a grave no controlada a pesar del tratamiento con CI y en el 80% de los pacientes también con un LABA. El lebrizumab se administraba por vía subcutánea mensualmente durante 6 meses. A las 12 semanas se observó una mejoría significativa del 5,5% en el FEV₁ prebroncodilatador en los pacientes tratados con lebrizumab en comparación con el grupo placebo. El efecto fue significativamente mayor en los pacientes cuyos niveles pretratamiento de periostina circulante estaban por encima de la mediana, y también en los que tenían el fenotipo Th2 alto (IgE total > 100 UI/ml y eosinofilia > 140 eosinófilos/mm³), en comparación con aquellos con fenotipo Th2 bajo. Las exacerbaciones no disminuyeron significativamente en el grupo activo con respecto al placebo, pero en el subgrupo de pacientes Th2 alto la tasa de exacerbaciones fue un 60% más baja en los tratados con lebrizumab comparado con el placebo⁴¹. Estos datos muestran que la terapia con anticuerpos anti-IL-13 puede ser

más eficaz cuando se dirige a un subgrupo seleccionado de pacientes (fenotipo Th2 alto).

Bloqueo de la actividad de IL-4R α

Debido al solapamiento parcial en las funciones de IL-4 e IL-13, parece lógico desarrollar fármacos capaces de suprimir la actividad de ambas. Se ha generado una versión muteína de IL-4 mediante bioingeniería, que funciona como un antagonista al inhibir la unión de IL-4 e IL-13 al complejo compartido IL-4R α /IL-13R α 1⁴². Tras haberse comprobado la seguridad y la biodisponibilidad tanto por vía subcutánea y mediante inhalación, esta muteína (pitakinra, AER 001, BAY-16-9996) ha mostrado su eficacia por ambas vías de administración en las respuestas asmáticas inmediata y tardía inducidas por el alérgeno, pero no en el subsiguiente aumento de la HRB⁴³.

Se ha realizado un estudio multicéntrico de fase IIb, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de grupos paralelos, con dosis repetidas de pitakinra inhalada (Aerovant™ AER 001 polvo para inhalación) en pacientes adultos con asma moderada a grave⁴⁴. La hipótesis era que Aerovant™ mejoraría el control de los síntomas del asma y disminuiría la necesidad de CI y LABA, reduciendo las exacerbaciones en comparación con el placebo. En 534 pacientes con asma no controlada con CI no mostró ningún beneficio en la población global de pacientes con asma, pero sí en el subgrupo de 125 pacientes con asma eosinofílica, en los que redujo un 37% la tasa de exacerbaciones con la mayor de las 3 dosis utilizadas (10 mg 2 veces al día)⁴⁴. Un factor que influye en la respuesta a este antagonista de IL-4R es la mutación de la propia cadena IL-4R α .

Dupilumab (Sanofi) es un AcMo humanizado dirigido contra la subunidad α del receptor de la IL-4, compartido con la IL-13. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase IIA, se evaluaron la eficacia y la seguridad de dupilumab para tratar pacientes con asma persistente y eosinofilia⁴⁵. Participaron 105 pacientes con asma persistente moderada a grave y recuento de eosinófilos en sangre $\geq 300/\text{mm}^3$ o $\geq 3\%$ en esputo. Todos estaban tratados con CI a dosis moderadas a altas y LABA. Aleatoriamente los pacientes recibieron dupilumab a 300 mg (n=52) o placebo (n=52), por vía subcutánea, una vez a la semana. El tratamiento duró 12 semanas o hasta el desarrollo de una exacerbación moderada o grave (variable principal) al suspender el tratamiento con LABA o reducir/suspender los CI. También se evaluaron efectos sobre biomarcadores asociados a la actividad de los linfocitos Th2.

En el grupo activo se observó una disminución del 87% de las exacerbaciones de asma (6% con dupilumab vs. 44% con placebo), siendo la diferencia estadísticamente significativa⁴⁵. También se registró una diferencia significativa a favor de dupilumab en el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación y en el riesgo de exacerbaciones. Se apreció una asociación significativa entre dupilumab y un aumento del FEV₁ > 200 ml respecto al valor basal a partir de la 2.ª semana, que se mantuvo hasta el fin del estudio, aun durante el tiempo de suspensión de CI y LABA. En los pacientes tratados con dupilumab se registró una mejoría del pico flujo espiratorio (PEF) matutino y una disminución clínicamente significativa de los síntomas de asma evaluados con el ACQ5. También disminuyeron los despertares nocturnos y el uso de agonistas beta-2 de acción corta. La actividad biológica de dupilumab se reflejó en una marcada disminución del FeNO y de los niveles séricos de TARC (*thymus and activation-regulated chemokine*), eotaxina-3 e IgE.

Respecto a los efectos adversos, en los pacientes en tratamiento activo se presentaron más reacciones locales en el lugar de la inyección, nasofaringitis, náuseas y cefalea, y se produjo un caso de angioedema. Como conclusiones de este estudio, los autores indican que se confirma la participación de IL-4 e IL-13 en la inflamación de las vías respiratorias de los pacientes con asma persistente a pesar de recibir tratamiento con CI, y destacan el efecto

del dupilumab en la reducción de la frecuencia de exacerbaciones, aun después de suspender los CI y los LABA. No obstante, reconocen que la definición de exacerbación usada en este protocolo no coincide con la aplicada en la práctica clínica, por lo que recomiendan ampliar las investigaciones. Otros hallazgos positivos fueron la mejoría de la función pulmonar y la disminución de marcadores inflamatorios⁴⁵.

Anticuerpos monoclonales contra IL-9

La IL-9 es una citoquina multifuncional producida por linfocitos Th2 y mastocitos. Se ha observado que la expresión en la vía respiratoria de IL-9 y su receptor es mayor en asmáticos con respecto a sujetos sanos. MEDI-528 es un AcMo IgG1 que se une a IL-9, y los estudios preliminares en sujetos sanos y pacientes con asma leve y moderada mostraron que la administración subcutánea del fármaco presentaba un perfil de seguridad aceptable junto a una disminución de las exacerbaciones, así como del descenso en el FEV₁ tras ejercicio⁴⁶. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo doble ciego con este AcMo con 329 pacientes asmáticos adultos no controlados con dosis medias o altas de CI⁴⁷. Fueron aleatorizados en 4 grupos —3 activos (30, 100 y 300 mg) y uno con placebo— tratados cada 2 semanas durante un periodo de 24 semanas junto a su medicación habitual para el asma. No se observó ningún cambio significativo en los cuestionarios de control de asma, exacerbaciones, función pulmonar o calidad de vida. Los efectos adversos fueron escasos y en general leves o moderados en una tasa similar respecto al grupo placebo⁴⁷.

Anti-TNF- α para el asma refractaria y el asma neutrofílica

Etanercept

El etanercept es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Esta proteína de fusión se une al TNF- α libre neutralizándolo. En un amplio estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico, para evaluar su eficacia y seguridad (25 mg 2 veces por semana) en pacientes con asma persistente moderada-grave, no se ha demostrado mejoría en ningún parámetro del asma⁴⁸.

Anticuerpos monoclonales anti TNF- α

El infliximab, un AcMo humanizado, mejora la variación circadiana del PEF y reduce las exacerbaciones del asma en pacientes con asma persistente moderada⁴⁹, pero por ahora no se han estudiado la eficacia y la seguridad del infliximab, ni tampoco del adalimumab, en el asma crónica grave. Se ha comunicado mejoría clínica en pacientes asmáticos en tratamiento con infliximab por artritis reumatoide⁵⁰. Recientemente se ha publicado una serie de 7 pacientes con asma grave y exacerbaciones graves y frecuentes a pesar del tratamiento con corticoides orales, con una mala respuesta previa al omalizumab, que tras 3 meses de tratamiento con infliximab presentaron una mejoría en el número de exacerbaciones, disminución de la dosis de corticoides orales hasta la completa retirada de los mismos en 5 pacientes, y mejoría en el test de control del asma (ACT)⁵¹. Sin embargo, 2 pacientes presentaron reacciones alérgicas al fármaco, siendo sustituido por adalimumab, aunque debió ser retirado por neumonía grave en un caso y diseminación de melanoma en el otro. Este aumento de efectos adversos graves quedó también reflejado en un estudio con infliximab en EPOC, en el que se objetivaron 9 casos de neoplasia entre 157 pacientes tratados, y solo uno en el grupo con placebo⁵².

Solo un estudio ha investigado el tratamiento a largo plazo con golimumab, un AcMo anti-TNF- α para el asma grave, utilizando como variable principal la frecuencia de las exacerbaciones⁵³. En 309 pacientes con asma persistente grave, aleatorizados para recibir placebo o 3 dosis diferentes de golimumab (50, 100 y 200 mg), no se observó mejora significativa en ninguna de las variables de eficacia. Además, el ensayo hubo de suspenderse precozmente debido a la aparición de eventos adversos graves, especialmente infecciones y neoplasias, en los grupos tratados con golimumab. Sin embargo, un análisis *post hoc* indicó que los pacientes tratados con golimumab (100 y 200 mg) que presentaban historia de sinusitis y reversibilidad del FEV₁ ($\geq 12\%$) pre-estudio, experimentaban menos exacerbaciones graves del asma, lo que parecía asociarse a un efecto dosis-respuesta.

Es posible que si se desarrollan marcadores predictivos de respuesta a los agentes anti-TNF- α , podrían utilizarse para subgrupos de pacientes con asma grave, pero los resultados contradictorios de eficacia y la incertidumbre sobre su potencial seguridad han evitado que se hayan realizado ensayos adicionales.

Anticuerpos monoclonales frente a linfocitos T

La inflamación de la vía respiratoria implica la activación de linfocitos T, con un aumento de células T CD25+ y de las concentraciones de IL-2 y la cadena α del receptor para la IL-2 (IL-2R) soluble (sCD25).

El daclizumab es un AcMo humanizado dirigido contra este receptor, impidiendo la unión a IL-2 y, por tanto, su actividad biológica. Fue aprobado en Estados Unidos para prevenir rechazo en pacientes con trasplante renal. Existe un único trabajo publicado, que incluyó 115 pacientes con asma moderada-grave no controlada a pesar de estar en tratamiento con dosis altas de CI⁵⁴. El grupo activo lo formaron 88 pacientes, recibiendo el fármaco cada 2 semanas durante un periodo de 12 semanas, mientras que 27 recibieron placebo (3:1). Durante el seguimiento posterior durante 16 semanas se objetivaron mejorías discretas pero significativas en los parámetros de función pulmonar (FEV₁), síntomas diurnos de asma, uso de medicación de rescate y tiempo hasta la primera exacerbación. Un total de 6 pacientes sufrieron efectos adversos graves durante el estudio, 3 de ellos directamente relacionados con el fármaco según los investigadores, incluyendo una reacción anafilactoide durante la primera dosis de tratamiento que requirió adrenalina e intubación, una meningitis por virus varicela zoster y un cáncer de mama a los 4 meses desde la última dosis. Los autores señalan que la experiencia con el fármaco en pacientes trasplantados no muestra una tendencia a incrementar el riesgo de infecciones víricas graves y que las reacciones anafilácticas con daclizumab son raras, si bien se necesitan datos que avalen la seguridad de su utilización en asma.

Previamente se había publicado un trabajo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, en un grupo pequeño de 22 pacientes con asma corticodependiente, a los que se administró keliximab, un AcMo anti CD4 que ha sido usado en el tratamiento de la artritis reumatoide⁵⁵. Se administró en dosis única, pero a diferentes concentraciones. A las 4 semanas de seguimiento se objetivó una mejoría significativa del PEF máximo en el grupo que recibió la dosis más alta, así como en la disminución del número de linfocitos CD4+ y de la modulación de la expresión de CD4 en su superficie, pero no en otros parámetros clínicos ni en los niveles de IL-4, IL-5 o IFN- γ . No existen nuevos trabajos que hayan profundizado en el papel del keliximab en pacientes asmáticos.

Una alternativa más reciente consiste en dirigir el tratamiento a interferir la coestimulación entre la célula dendrítica y el linfocito T a través del OX40 y su ligando. Se ha diseñado un estudio en fase II, aleatorizado y doble ciego que emplea oxelumab, un AcMo

humanizado que bloquea el OX40 ligando, en pacientes con asma alérgica leve controlada para valorar la respuesta asmática tardía a las 16 semanas tras la administración de la primera dosis del fármaco, aunque no existen datos publicados por el momento⁵⁶.

También existe un estudio en fase II con KB003, un AcMo frente al GM-CSF, en pacientes con asma moderada a grave no controlados adecuadamente con CI, valorando cambios en FEV₁ y tasa de exacerbaciones, que está previsto que termine en marzo de 2014 (NCT01603277).

Conclusiones y perspectivas

Puesto que las opciones terapéuticas en los pacientes con asma mal controlada, especialmente en el asma grave, son limitadas, sería deseable disponer de nuevos tratamientos selectivos y clínicamente eficaces en los distintos fenotipos de asma. No obstante, en la última década se han venido explorando diversas estrategias terapéuticas con fármacos que neutralizan las citoquinas, pero hasta ahora ninguna de ellas ha conseguido incorporarse al arsenal terapéutico. Es posible que la redundancia y el solapamiento de muchas de las vías patogénicas del asma sean responsables de la limitada eficacia de estos tratamientos. Los potenciales efectos secundarios y los altos costes de producción son otros factores que influyen negativamente en el desarrollo de estas innovadoras terapias.

Sin embargo, la experiencia con el AcMo anti-IgE (omalizumab) ha sido por lo general satisfactoria en los pacientes con asma alérgica grave. Esto abre la esperanza a que el bloqueo o la neutralización de otras importantes dianas terapéuticas en el asma (como IL-5, IL-4, IL-13) mediante tratamientos selectivos logre resultados positivos, al menos en subgrupos (fenotipos) de pacientes y/o en ciertas variables importantes del síndrome asmático (exacerbaciones, inflamación eosinofílica, función pulmonar...), que finalmente permitan su incorporación a la práctica clínica. Sin olvidar otros tipos de tratamiento, como la termoplastia bronquial, que también puede tener un papel en determinados pacientes con asma grave.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Updated 2010 [consultado 1 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- GEMA (Guía Española del Manejo del Asma). Arch Bronconeumol. 2009;45 Supl 7:1-35.
- Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. Eur Respir Rev. 2012;21:66-74.
- Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, et al. MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: A comparison with the Asthma Control Questionnaire. Respir Res. 2012;13:50.
- Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: The INSPIRE study. BMC Pulm Med. 2006;6:13.
- Pavord ID, Wardlaw AJ. The A to E of airway disease. Clin Exp Allergy. 2010;40:62-74.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012;18:716-25.
- Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:355-60.
- Tarantini F, Baiardini I, Passalacqua G, Braido F, Canonica GW. Asthma treatment: 'Magic bullets which seek their own targets'. Allergy. 2007;62:605-10.
- Gevaert P, Calus L, van Zele T, Blomme K, de Ruycck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:110-6.

- Vennera MC, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. Thorax. 2011;66:824-5.
- De Llano LP, Vennera MC, Álvarez FJ, Medina JF, Borderías L, Pellicer C, et al. Spanish Registry. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: Results from a Spanish multicenter registry. J Asthma. 2013;50:296-301.
- García G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. Chest. 2013;144:411-9.
- Shiung YY, Chiang CY, Chen JB, Wu PC, Hung AF, Lu DC, et al. An anti-IgE monoclonal antibody that binds to IgE on CD23 but not on high-affinity IgE Fc receptors. Immunobiology. 2012;217:676-83.
- Smith LD, Leatherbarrow RJ, Spivey AC. Development of small molecules to target the IgE: Fc(R) protein-protein interaction in allergies. Future Med Chem. 2013;5:1423-35.
- Berair R, Pavord ID. Rationale and clinical results of inhibiting interleukin-5 for the treatment of severe asthma. Curr Allergy Asthma Resp. 2013;13:469-76.
- Quirce S, Bobolea I, Barranco P. Emerging drugs for asthma. Expert Opin Emerg Drugs. 2012;17:219-37.
- Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet. 2000;356:2144-8.
- Flood-Page PT, Menzies-Grow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:199-204.
- Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:1062-71.
- Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Eng J Med. 2009;360:985-93.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Eng J Med. 2009;360:973-84.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;380:651-99.
- Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. PLoS One. 2013;8:e59872.
- Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al., Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: A randomized, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:1125-32.
- Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1237-44.
- Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1086-96.
- Allakhverdi Z, Allam M, Renzi PM. Inhibition of antigen-induced eosinophilia and airway hyperresponsiveness by antisense oligonucleotides directed against the common beta chain of IL-3, IL-5, GM-CSF receptors in a rat model of allergic asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:1015-21.
- Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, Baatjes A, Cote J, Deschesnes F, et al. Antisense therapy against CCR3 and the common beta chain attenuates allergen-induced eosinophilic responses. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:952-8.
- Imakoa H, Campbell H, Babirad I, Watson RM, Mistry M, Sehmi R, et al. TPI ASM8 reduces eosinophil progenitors in sputum after allergen challenge. Clin Exp Allergy. 2011;41:1740-6.
- Gauvreau GM, Pageau R, Séguin R, Carballo D, Gauthier J, D'anjou H, et al. Dose-response effect of TPI ASM8 in asthmatics after allergen. Allergy. 2011;66:1242-8.
- Huang H, Lee C, Chiang B. Small interfering RNA against interleukin-5 decreases airway eosinophilia and hyper-responsiveness. Gene Ther. 2008;15:660-7.
- Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. Eur Respir Rev. 2010;19:46-54.
- Hart TK, Blackburn MN, Brigham-Burke M, Dede K, al-Mahdi N, Zia-Amirhosseini P, et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): A humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. Clin Exp Immunol. 2002;130:93-100.
- PDL Biopharma, Inc. Pilot study in patients with symptomatic steroid-naïve asthma; 2012. [consultado Dic 2011]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00024544>
- Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Clausen L, Whitmore JB, Agosti JM, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1816-23.
- Borish LC, Nelson HS, Corren J, Bensch G, Busse WW, Whitmore JB, et al., IL-4R Asthma Study Group. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:963-70.
- NIAID. Phase II efficacy study of aerosolized recombinant human IL-4 receptor in asthma; 1999. [consultado Dic 2011]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001909>

39. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, Fitzgerald JM, Carlsten C, Davis BE, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1007–14.
40. Wyeth (Pfizer). Study evaluating the effect of IMA-638 in subjects with persistent asthma; 2007. [consultado Feb 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00425061>
41. Corren J, Lemanske Jr RF, Hanania NA, Korenblast PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365:1088–98.
42. Shanafelt AB, Forte CP, Kasper JJ, Sanchez-Pescador L, Wetzell M, Gundel R, et al. An immune cell-selective interleukin 4 agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:9454–8.
43. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: Results of two phase 2a studies. *Lancet.* 2007;370:1422–31.
44. Aerovance Inc. Press release. Phase 2b clinical trial results show Aerovance's Aerovant™ is effective in patients with eosinophilic asthma: Statistically significant results support novel inhaled IL-4/IL-13 inhibitor's continued clinical development. Bekerley: Aerovance; 2010 [consultado 15 Abr 2012]. Disponible en: www.aerovance.com/news/press-releases/
45. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368:2455–66.
46. Parker JM, Oh CK, LaForce C, Miller SD, Pearlman DS, Le C, MEDI-528 Clinical Trials Group. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med.* 2011;11:14.
47. Oh CK, Leigh R, Mc Laurin KK, Kim K, Hultquist M, Molfino NA. A randomized, controlled trial to evaluate the effect of an anti-interleukin-9 monoclonal antibody in adults with uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2013;14:93.
48. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, Busse W, Dupont L, Pavord I, et al. Efficacy/safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: A randomised, controlled trial. *Eur Respir J.* 2011;37:1352–9.
49. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:753–62.
50. Stoll ML, Solomon DH, Batra KL, Simard JF, Karison EW, Dellaripa PF, et al. TNF α inhibitors may improve asthma symptoms: A case series of 12 patients with rheumatoid arthritis and asthma. *J Clin Rheumatol.* 2009;15:198–200.
51. Taillé C, Poulet C, Marchand-Adam S, Borie R, Dombret MC, Crestani B, et al. Monoclonal anti-TNF- α antibodies for severe steroid-dependent asthma: A case series. *Open Respir Med J.* 2013;7:21–5.
52. Brightling C, Berry M, Targeting Amrani Y. TNF- α : A novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:5–10.
53. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:549–58.
54. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY, et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1002–8.
55. Kon OM, Sihra BS, Loh LC, Barkans J, Compton CH, Bernes NC, et al. The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD42T-cells in asthma. *Eur Respir J.* 2001;18:45–52.
56. Caruso M, Crisafulli E, Lizzio R, Polosa R. Biologic therapy for atopic asthma and beyond. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:677–85.